

51

Int. Cl. 2:

A 61 K 5/00

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



DE 28 02 489 A 1

11

Offenlegungsschrift 28 02 489

21

Aktenzeichen:

P 28 02 489.7

22

Anmeldetag:

20. 1. 78

43

Offenlegungstag:

26. 7. 79

31

Unionspriorität:

22 23 31

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Behandlung von Zahnhartsubstanz mit Cerium

71

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

72

Erfinder:

Mühlemann, Hans R., Prof. Dr., Zürich (Schweiz)

DE 28 02 489 A 1

Patentansprüche

1. Mittel zur Behandlung von Zahnhartsubstanz, dadurch gekennzeichnet, daß es anorganische und/oder organische Ceriumsalze in wäßrigen oder organischen Lösungen enthält.
2. Verfahren zur Behandlung von Zahnhartsubstanz, dadurch gekennzeichnet, daß man wäßrige Ceriumsalzlösungen aufträgt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man nach dem Auftragen der wäßrigen Ceriumsalzlösungen mineralisierende Lösungen aufträgt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als mineralisierende Lösungen entweder kalzifizierende Lösungen, Fluoridlösungen oder Natriummonofluorophosphatlösung aufträgt.
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Dentinwunden behandelt.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Wurzelzement und/oder spontan freigelegtes Dentin (Zahnhälse) behandelt.

2802489

2

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Si/Kü

19. Jan. 1978

Verfahren zur Behandlung von Zahnhartsubstanz mit Cerium

Dem Zahnarzt stellt sich das Problem, die zu einer Kavität präparierte Dentinwunde mit einem festen, füllungs-kompatiblen Wundverband zu überdecken und abzudichten, um damit die Kavität zur Aufnahme und Haftung von Versiegeln und Füllungsmaterialien vorzubereiten. In dieser Richtung wurden bereits zahlreiche Versuche unternommen.

So ist bereits bekannt geworden, daß das Dentin mit mineralisierenden Lösungen behandelt werden kann (Archs. oral.Biol. 17: 1005-1008, 1972; J.Dent.Res.55: Spec.Issue, 10 D 135, Abstr. 117, 1976).

Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, daß ein relevanter Einbau von mehr und/oder reaktiven Ionen erst nach mindestens 30 Minuten erfolgt, wodurch das Verfahren für die klinische Anwendung ungeeignet ist.

Le A 18 676

909830/0198

Es ist außerdem bekannt geworden, solche amphotere oder saure Moleküle anzuwenden, die in der Lage sind, mit dem Dentin einerseits und mit Füllungsmaterialien andererseits eine Bindung einzugehen (J.Dent.Res.44: 895, 5 1965; Br.Dent.J.132: 133, 1972).

Diese Verfahren haben jedoch den Nachteil, daß entweder die erforderliche Haftfähigkeit mit der Dentinwunde sehr bald nachläßt, weil gebildete Deckschichten auf der Dentin-Oberfläche nur locker aufgelagert sind, oder daß 10 bei den nachfolgenden Behandlungen mit pulpaschädigenden Füllungsmaterialien infolge ungenügender Dichte die lebende Pulpa nicht genügend geschützt wird.

Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel zur Behandlung von Zahnhartsubstanz, welches anorganische und/oder 15 organische Ceriumsalze in wäßrigen oder organischen Lösungen enthält.

Es wurde nämlich gefunden, daß man angeschnittenes Dentin mit einer dichten, stark haftenden, impermeablen Oberflächenschicht versehen bzw. umstrukturieren und es damit 20 für die Versiegelung und Aufnahme organischer Füllungsmaterialien, z.B. vom Typ der Bowen-Komposits oder der Polyakrylsäuren etc., vorbereiten kann, indem man Ceriumsalzlösungen auf die Dentinwunde aufträgt.

Eine besonders dichte Oberfläche erhält man dann, wenn 25 nach der Behandlung mit Ceriumsalzlösungen zusätzlich mineralisierende Lösungen aufgetragen werden.

Le A 18 676

909830/0198

Ceriumsalze sind Salze des drei- und vierwertigen Ceriums, z.B. CeCl_3 , CeF_3 , $\text{Ce}(\text{OOCCH}_3)_3$ Cerium-acetylazeton, $\text{Ce}(\text{NH}_4)\text{SO}_4$ und $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4$ etc. Die wäßrigen Lösungen müssen 0,1 - 30%ig sein. Bevorzugt sind
5 6%ige Lösungen bei alleiniger Verwendung des Cerium-chlorides mit pH-Werten von 4.0 - 5.0 und 6%ige Lösungen des Ceriumacetats mit pH-Werten von 5.0 - 8.0. Bei Kombination der Cer-Dentinbehandlung mit nachfolgend applizierten und unten erwähnten mineralisierenden Lö-
10 sungen können Ceriumsalzlösungen bis zur Sättigungskonzentration Verwendung finden.

Als mineralisierende Lösungen kommen verschiedene Typen in Betracht:

1. Kalzifizierende Lösungen, d.h. Lösungen, die pro
15 Liter 1 - 4 millimol CaHPO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ oder $\text{Ca}(\text{OH})_2$ enthalten. Ihre pH-Werte liegen bei 6.0 - 8.0.
2. Fluoridlösungen, z.B. NaF , NH_4F , SrF_2 , FeF_3 , SnF_2 , Aminfluoride.
3. Lösungen mit Fluorid- und Phosphationen ("Acidulated
20 Phosphate Fluoride", APF). Solche Lösungen haben einen Gehalt an Fluoridionen bis zu 2%.
4. Natriummonofluorophosphat ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$).

Die Ceriumlösungen und mineralisierenden Lösungen werden mit Hilfe eines Pinsels oder eines Wattebausches nach-
25 einander auf die Dentinwunde appliziert. Die Einwirkungszeit beträgt 1 - 5 Minuten.

Le A 18 676

909830/0198

COPY

Das erfindungsgemäße Verfahren hat gegenüber den eingangs erwähnten, bekannten Verfahren den großen Vorteil, daß man durch Umstrukturierung eine feste, undurchlässige Zahnhartsubstanz-Oberfläche erhält.

- 5 Dieser vorteilhafte Effekt tritt schon innerhalb 1 - 5 Minuten ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist auch zur Abdichtung freigelegter Zahnhalsregionen oder von freigelegtem Dentin von Erosionen und keilförmigen Defekten verwendbar.

- 10 Die Überlegenheit der Dentinwundbehandlung gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren gegenüber den bekannten Verfahren geht aus nachfolgenden Experimenten hervor:

Experiment I

- 15 Abdichtung von Dentinwunden an menschlichen Zähnen durch eine Ceriumchloridbehandlung.

- 20 In extrahierte, in 0,1% Thymol aufbewahrte Molaren wurden mit Diamantschleifern und Fissurenbohrern je zwei möglichst gleich große, zylindrische Kavitäten bis ins Dentin präpariert. Nach Reinigung mit 10% H_2O_2 , pH 7, während 2 Minuten., Auswaschen mit Wasserspray und Trocknen wurde je eine Kavität mit 6% $Ce Cl_3$, pH 4,5 - 4,9, während 2 Minuten behandelt und anschließend direkt mit Luft getrocknet. Darauf
- 25 wurden die Zähne nochmals unter fließendem Wasser gespült und erneut mit Luft getrocknet.

Le A 18 676

909830/0190

COPY

5 Für den Farbstoffpermeationsversuch wurden die
Kavitäten mit 5% Methylenblau gefüllt und die
Zähne während 8 Minuten bei 2800 Umdrehungen
pro Minute zentrifugiert, um den Farbstoff ver-
mittels der Zentrifugalkraft durch die Dentin-
kanälchen pulpawärts zu treiben. Mit einem
Schliff durch die Zentren der Test- und Kontroll-
kavitäten wurden die Zähne halbiert und an-
schließend fotografiert. Die Bilder der Schliff-
10 flächen wurden durch ein standardisiertes Projek-
tionsverfahren 68fach vergrößert und planimetrisch
das Ausmaß des Eindringens des Methylenblaus (MB)
in das Dentin unter der Test- und Kontrollkavität
in mm^2 gemessen. Bei 8 Zähnen und 16 vermessenen
15 Zahnhälften betrug die Farbstoffpenetration bei den
mit 6% CeCl_2 behandelten Kavitäten im Durchschnitt
1645 mm^2 (MB Test:MBT), den Kontrollkavitäten
7793 mm^2 (MB Kontrolle:MBK). Der Quotient MBT:
MBK betrug somit 0,21.

20 Experiment II

Vergleich der Abdichtung von Dentinwunden an
menschlichen Zähnen durch sechs verschiedene
Verfahren.

25 Entsprechend dem Vorgehen im Experiment I wurden
wiederum pro Zahn 2 Kavitäten präpariert. Nach
sechs verschiedenen Verfahren wurde eine
Dentinkavität behandelt, während die zweite
jeweils unbehandelt als Kontrolle diente.

Bei dem für die Beschallung der Zähne verwendeten Gerät erwärmt die im Ultraschallbad abgegebene Energie bei einer Lufttemperatur von 25°C 2 l Wasser in 30 Minuten von 20°C auf 28,8°C.

5

Im einzelnen wurden folgende Verfahren angewandt:

Verfahren 1 (CaCl_2):

2 Minuten 10% H_2O_2 , pH 7, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen, 2 Minuten 4,05% CaCl_2 pH 4,5, mit Luft trocknen, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen.

10

Verfahren 2 (CeCl_3 und Nachbehandlung mit mineralisierender Lösung):

2 Minuten 10% H_2O_2 , pH 7, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen, 2 Minuten 6% CeCl_3 , pH 4,9, mit Luft trocknen, 4 Minuten mineralisierende Lösung

15

(0,5M Na_2HPO_4 mit 2000pp, F^- in Form von NaF), mit Luft trocknen, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen.

Verfahren 3 (Mineralisierende Lösung allein):

2 Minuten 10% H_2O_2 , pH 7, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen, 4 Minuten mineralisierende Lösung

20

(0,5M Na_2HPO_4 mit 2000ppm F^- in Form von NaF), mit Luft trocknen, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen.

Verfahren 4 (CeCl_3 und Ultraschallwaschung im Wasserbad):

25

2 Minuten 10% H_2O_2 , pH 7, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen, 2 Minuten 6% CeCl_3 , pH 4,9, mit Luft trocknen, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen,

Le A 18 676

909830/0198

COPY

5 Minuten Ultraschallbad, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen.

Verfahren 5 (Kavitätenlack):

5 2 Minuten 10% H_2O_2 , pH 7, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen, Beschichtung mit einem Kavitätenlack auf Polystyren, Kalziumfluorophosphat, Kalziumhydroxyd, Zinkoxyd und Di-iodid-dithymol, mit Luft trocknen, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen.

10 Verfahren 6 (Kavitätenlack und Ultraschallwaschung im Wasserbad):

15 2 Minuten 10% H_2O_2 , pH 7, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen, Beschichtung mit einem Kavitätenlack aus Polystyren, Kalziumfluorophosphat, Kalziumhydroxyd, Zinkoxyd und Di-iodid-dithymol, mit Luft trocknen, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen, 5 Minuten Ultraschallbad, mit H_2O spülen, mit Luft trocknen.

20 Die Ergebnisse der Abdichtung der Dentinwunden nach diesen sechs Verfahren sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt, in der die Methylblaupermeation in das Dentin, ausgedrückt in Durchschnittswerten in mm^2 (Planimetrie) für Test (MBT) und Kontrolle (MBK) sowie Quotient
25 Q (MBT : MBK), angegeben sind.

Verfahren Zahl der Zähne Testverfahren Kontrolle Q

	1	5	7816	8220	0,95
	2	10	944	12010	0,08
	3	5	4815	4855	0,99
5	4	8	1135	10050	0,11
	5	4	8359	9556	0,88
	6	8	9728	12339	0,79

Es ergibt sich also, daß nach den erfindungsgemäßen Verfahren 2 und 4 Quotienten Q erhalten werden, welche denen die nach den bekannten Verfahren erhalten werden, weit überlegen sind. Das trifft vor allem dann zu, wenn man anschließend an die Cerium-Behandlung eine solche mit mineralisierenden Lösungen vornimmt.

Experiment III

Zur weiteren Darstellung der durch eine Behandlung mit Ceriumlösungen induzierten mikromorphologischen Veränderungen am Dentin wurden Dentindünnschliffe menschlicher Zähne halbseitig nach den im Experiment II beschriebenen sechs Verfahren behandelt und anschließend elektronenoptisch analysiert.

Betrachtet man bei 1950-facher Vergrößerung den Grenzbereich zwischen unbehandeltem Dentin (Kontrolle) und nach Verfahren 2 behandeltem Dentin (Test), so zeigt sich auf der Testseite eine

Le A 18 676

scharfbegrenzte, geschlossene waschfeste Deckschicht, welche auf der Kontrollseite fehlt.

5 Die Behandlung der Dentinwunde mit Ceriumsalzlösungen führt also nicht nur zur besseren Abdichtung, sondern auch zu einer besseren Haftung dieses Wundverbandes.

10 Künstliche und natürliche Dentinwunden z.B. in Zahnhalsregionen, welche nach dem erfindungsgemäßen Verfahren behandelt werden, sind dichter, säurefester und gegen
15 schädliche Einflüsse aus Füllungsmaterialien oder chemischen Nahrungsmittelreizen resistenter als der unbehandelte Zahn. Erfindungsgemäß abgedichtete Dentinwunden bieten aus diesen Gründen günstige Voraussetzungen für
20 weitere zahnärztliche Maßnahmen, z.B. Dentinversieglung, Füllungstherapie mit den verschiedensten pulpareizenden Materialien, pulpafreundlichen Zementen, Lokalbehandlung der Überempfindlichkeit freigelegter Zahnhälse, keilförmiger zervikaler Defekte und fortgeschrittene Erosionen. Auch zur Selbstbehandlung mit ceriumhaltigen
Tupflösungen, Gelées oder Zahnpasten zur Beeinflussung schmerzhafter Zahnhälse sind die erfindungsgemäßen Mittel geeignet.

Beispiel 1

5 Eine frische Dentinwunde, die zuvor mit Wasserstoff-
peroxyd gereinigt wurde, wird mit einer frisch zu-
bereiteten wäßrigen 6%igen Ceriumchloridlösung mit
Hilfe eines Pinsels 4 Minuten lang bestrichen. An-
schließend wird mit Luft getrocknet. Man erhält auf
dem Dentin eine impermeable ultraschallfeste Schicht,
welche wie in den Experimenten I und II nachgewiesen
werden kann.

10 Anstelle der genannten Ceriumchloridlösung können auch
andere Ceriumsalzlösungen, z.B. eine 6%ige Cerium-
acetatlösung verwendet werden.

Beispiel 2

15 Eine frische Dentinwunde, die gemäß Beispiel 1 mit
einer 6%igen Ceriumchloridlösung behandelt wurde,
wird anschließend mit einer 0,5 molaren KH_2PO_4^-
Lösung, die mit $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ gesättigt wurde, mit Hilfe
eines Wattebausches drei Minuten lang bestrichen.
Nach Abwaschen erhält man eine dicke, dichte
20 Präzipitat-Schicht, welche wie in den Experimenten II
und III nachgewiesen werden kann.

Beispiel 3

25 Ein keilförmiger Defekt am Zahnhals im Bereich des
Wurzelzements wird mit Wasserstoffperoxyd und Natrium-
hypochlorit gereinigt und mit einer frisch zube-
reiteten wäßrigen 6%igen Lösung von Ceriumchlorid
drei Minuten lang betupft.

Le A 18 676

5 Anschließend wird eine 0,5 molare Na_2HPO_4 -Lösung die 2000ppm Fluoridionen als Natriumfluorid enthält, aufgepinselt. Nach Abwaschen befindet sich auf der behandelten Stelle eine feste, säureresistente, gut haftende Schicht, welche wie in den Experimenten II und III nachgewiesen werden kann.

Beispiel 4 Lösung zur Betupfung schmerzhafter Zahnhälse

	Ceriumchlorid	10,0
10	Aromatica	0,1
	Aqua destillata	ad 1000,0

Beispiel 5 Zahnpaste

	Ceriumchlorid	5,0
	Ceriumfluorid	0,1
15	Ceriumoxyd	5,0
	Aerosil 200	3,0
	Hydratisiertes Aluminiumoxyd	40,0
	Quarzmehl	25,0
	Sorbitlösung 70%ig	30,0
20	Glycerin	5,0
	Titanoxyd	1,0
	Natriumbenzoat	0,5
	Laurylsulfat	1,0
	Carboxymethylzellulose	2,0
25	Aqua destillata	ad 100,0